

计算机建模在口服缓控释片体外释放曲线预测中的应用

陈 潇¹, 郑海花^{1,2}, 潘新彤¹, 向 柏¹, 潘振华^{1*}, 党云洁^{1*}

(1. 河北医科大学药学院, 河北 石家庄 050017; 2. 河北医科大学第二医院, 河北 石家庄 050000)

摘要: 缓控释制剂是能降低药物毒副作用、提高患者依从性和增强疗效的理想制剂, 其中口服缓控释片的应用最为广泛。制剂体外释放与药物的体内吸收密切相关, 然而目前的体外释放实验均为劳动密集型和破坏性的, 大数据的缺乏也导致难以建立良好的体内外相关性。计算机建模作为一种可将客观原理转化为数学模型的技术手段, 在数据预测方面有很大的前景。本综述探讨了可用于口服缓控释片体外释放曲线预测的计算机建模手段, 并进一步讨论了可提高模型准确度的辅助技术, 为药物的开发提供了新的思路。

关键词: 口服缓控释片; 计算机建模; 体外释放曲线; 数学建模; 机器学习

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)06-1593-08

Computer modeling: prediction of the release curve of oral sustained-release tablets

CHEN Xiao¹, ZHENG Hai-hua^{1,2}, PAN Xin-tong¹, XIANG Bai¹, PAN Zhen-hua^{1*}, DANG Yun-jie^{1*}

(1. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: Sustained and controlled release preparation is ideal for reducing the side effects of drugs, improving patient compliance and enhancing efficacy, among which oral sustained-release tablets are the most widely used. The *in vitro* release of the preparation is closely related to the *in vivo* absorption of the drug. However, current *in vitro* release experiments are labor-intensive and destructive, and the lack of big data also makes it difficult to establish good *in vivo* and *in vitro* correlations. Computer modeling, as a technical means that can transform objective principles into mathematical models, has great prospects in data prediction. This review explores the existing computer modeling methods that can be used to predict *in vitro* release profiles of oral sustained-release tablets, and further discusses auxiliary technologies that can improve the accuracy of the models, providing new ideas for drug development.

Key words: oral sustained-release tablet; computer modeling; *in vitro* release curve; mathematical modeling; machine learning

药物从制剂中释放出来是进入人体内发挥作用的首要条件, 因此体外释放曲线的研究是建立一个药物

体内和体外相关性的关键。体外释放曲线的相似性评估已经逐渐成为评价片剂与原研制剂一致性的黄金标准。在过去的几十年里, FDA鼓励制药公司研究体外药物释放动力学, 以建立其与药物生物利用度的关系^[1]。体外释放曲线的测定和预测在药物研究中发挥了越来越重要的作用, 可用于指导新配方的设计和更有效的剂型的开发。

口服给药是最常见的给药方式, 并且具有制备工

收稿日期: 2023-11-29; 修回日期: 2024-04-18.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973251); 河北省自然科学基金资助项目 (H2020206610); 河北省教育厅引进留学人才项目 (C20220345).

*通讯作者 Tel: 13933172523, E-mail: panzhenhua@hebm.edu.cn;

Tel: 86-311-86265591, E-mail: dangyunjie@hebm.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-1345

艺简单、价格低廉等特点^[2]。作为最基本的制剂剂型,其药物释放动力学机制已经得到了广泛的研究。特别是对于口服缓释片,其体外释放动力学行为通常是非常温和的,可与许多释放方程高度拟合,这是研究其体外释放行为的固有优势^[3,4]。口服缓控释片按照其形态结构可分为膜控型、骨架型、渗透泵型等,其释放机制受到递药载体、药物特性和环境条件等的影响,如图1所示^[5]。总的来说,口服缓控释片的释药机制包括溶出控制、扩散控制、水渗透控制(渗透压控制和溶胀控制)及化学控制等^[6]。然而药物的体外释放往往不是由单一机制决定的,而是多种机制共同作用的结果。因此,必须综合考虑多种释放机制的参与,这对于具有预期疗效和安全性的药物设计和配方的创新显得至关重要。

尽管药物释放机制的研究已经取得了一些进展,但配方的研发仍然依赖于传统的试错试验和制药工作者丰富的经验。随着计算能力和算法的指数级发展,近10年来,计算机建模与药剂学的交叉已成为一种趋势^[7,8]。利用计算机手段整合并学习已有数据,进而用于配方预测的方法为研究释放曲线提供了新的视角^[9,10]。目前,已有一些学者试图利用计算机建模手段(数学建模、机器学习等)来实现药物释放动力学的预测,但仍存在许多问题和挑战。本文综述了近年来计算机建模方法在口服缓释片体外释放曲线拟合及预测中的应用,为利用计算机建模指导药物开发提供了新的思路。

1 数学建模

药物的释放过程通常是复杂的,尤其是组成复杂的制剂,因为它需要综合预期目标、原料药性质、剂型及制备技术等多方面的考虑^[11,12]。数学建模作为基础的计算机建模手段,可以将复杂的机制公式化,提供对药物释放机制的深入理解,并阐明关键参数,以实现所需的释放模式^[13,14]。鉴于口服缓控释片剂在释放中表

现出的优异的可控性,研究者们已经开发出了较多经典的释放动力学模型以实现其释放过程的数学化。

1.1 相似因子评估 基于差异和相似因素评估的方法称为模型独立的方法,包含差分因子(f_1)和相似因子(f_2)两个指标,如公式(1)(2)所示^[1]。其中, f_1 表示的是两条曲线的差异,其值越小,曲线相似性越高;相反, f_2 表示的是两条曲线的相似性, f_2 因子越高,两条释放曲线越相似。当两条曲线相同时, $f_2 = 100$ 。根据FDA指南,允许在每个样本时间点有10%的经验平均差异,因此当 f_1 小于15且 f_2 在50~100范围内认为两种药物释放谱相似。

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \cdot 100 \quad (1)$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{0.5} \cdot 100 \right\} \quad (2)$$

其中, n 表示时间点的数量; R_i 和 T_i 分别表示参考时间 i 和试验配方的释放值。

模型独立的方法可用于缓控释片体外释放曲线的拟合,其优点是简单、便捷、不依赖于复杂的模拟手段,现今的多数拟合软件(DDDPlusTM^[15]、DD Solver^[16]、COMSOL Multiphysics 5.3a^[17]等)均可实现。Cheng等^[18]对离子驱动型茶碱渗透泵片与常规渗透泵片的释放曲线进行了拟合,得到的 f_1 和 f_2 分别为6.72和60.18,表明常规渗透泵片的释放方程对于离子驱动型渗透泵片体外释放曲线的预测具有代表性价值。Pawar等^[19]分别利用独立于模型的“形态与水平”方法和威布尔模型方法对对乙酰氨基酚缓释片的体外释放曲线进行了预测。使用模型独立方法得到6片单独药片的参考和预测溶出曲线,这些片剂的 f_1 值和 f_2 值分别为8.92和58.60,而使用模型依赖的方法得到 f_1 和 f_2 值为4.34和73.17。结果显示,模型依赖的方法比模型独立的方法给出了更好的预测结果。Cascone^[1]评估双氯芬酸钠缓释片在不同流体动力学条件下的体外释放曲线时也

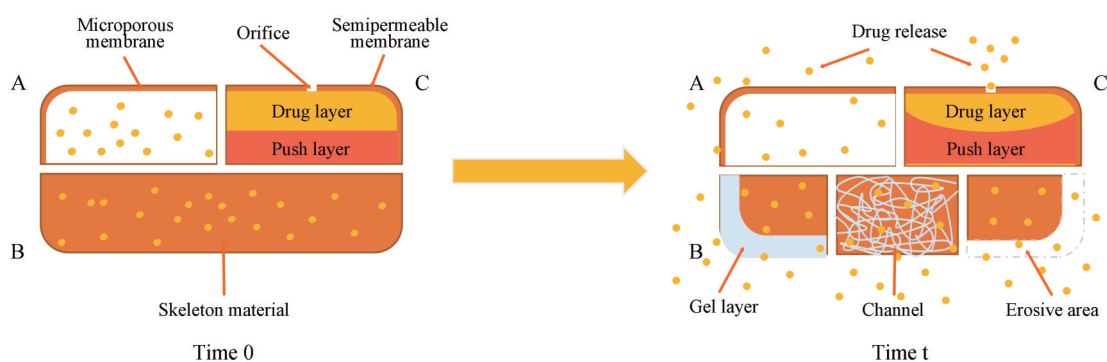


Figure 1 Drug release process of different types of sustained-release preparations. A: Reservoir sustained-release tablet; B: Matrix sustained-release tablet; C: Osmotic pump sustained-release tablet

分别利用了模型独立的方法和模型依赖的方法进行预测,并且得到了同样的结果。综上,模型独立的方法是一种预测药物释放曲线的基础数学模型,更适用于模型建立初期对于曲线间拟合度的优化,或者与其他模型预测手段相结合以提高预测准确度。

1.2 释放曲线方程拟合 对释放曲线的最佳数学函数的识别也称为模型依赖的方法。最初,研究者们通常根据经典的药物释放动力学模型,或者改变其参数来进行预测及优化,以达到精准预测的目的。由于模型较为简单,其预测结果往往趋向于较为理想的条件,与实际的实验结果存在一定的偏差。

对于一般的缓控释片剂,其体外释放过程往往不是由单一的机制来控制的,而是两种甚至多种机制共同作用的结果。Cid等^[20]在对聚合物基质包裹的环丙沙星缓控释片的释放曲线进行研究时,考虑到药物的释放会受到水溶液的渗透及药物向周围介质扩散两种机制的控制,提出了一种将 Korsmeyer-Peppas 与 Lumped 相结合的“双释放”模型来充分模拟药物释放谱。前者可模拟聚合物基质与水接触溶胀过程中扩散系数改变导致的药物释放变化,但当溶胀达到一定程度后,药物的释放主要依赖于药物向周围介质的扩散,因此需用后者来对释放曲线进行调整。之后,研究者利用该模型与添加不同比例聚合物基质的环丙沙星缓控释片的释放行为进行拟合,模型预测曲线与实验结果相关度均良好 ($R^2 > 0.99$),证实了在经典药物释放动力学模型基础上的成功优化。

多项式数学模型也可用于药物释放曲线的预测,它是一种基于数学方程而不是释放理论模型。其实现形式为将药物释放相关参数作为自变量 X ,赋予其

一定的比例系数,将药物释放浓度/释放百分比作为因变量 Y ,通过实验设计 (design of experiments, DoE) 技术内置的多项式数学模型进行分析,得到数值及图形化的结果。目前应用最广泛的 DoE 技术为中心复合设计 (central composite design, CCD),可通过 Design Expert 等软件实现。Farooqi 等^[21]利用多项式方程研究了盐酸胃氟康渗透泵片的体外释放曲线,创新性地将药物释放数据与零阶率方程之间拟合的回归系数作为因变量。最终,利用 DDSolver 软件对模型预测结果进行随机检查点分析,显示预测值和观测值之间的相关性良好,药物释放符合零阶速率方程 ($R^2 = 0.9703$)。虽然模型中表现出了很好的拟合,但目前建立的多项式方程仅限于自变量较少的模式,这无疑会增加结果的不确定性。如果考虑到所有的影响因素,这将使多项式方程非常大和复杂,对计算机的运算能力可能是一个巨大的挑战。

1.3 元胞自动机-有限元模型 算法的不断增加和引入使得数学建模技术逐渐走向成熟,同时也使模型预测的准确性得到了极大的提升,其中应用最为广泛的是元胞自动机-有限元模型 (cellular automata-finite element model)^[22]。图 2 所示为该模型的示意图,即将药片分为数千甚至数万个虚拟的网格单元,通过对不同数量网格单元所拟合的结果与实验测定结果进行对比,得到适用于该体系的最佳网格元素数,进而实现药物在不同条件下释放曲线的预测。

Tatlisoz 等^[17]将修正的 Noyes-Whitney 方程 [公式 (3)] 与药物扩散方程相结合,利用 COMSOL Multiphysics 5.3a 开发了一种预测格列齐特基质体系在水性介质中药物释放行为的有限元数值代码。网格独立性

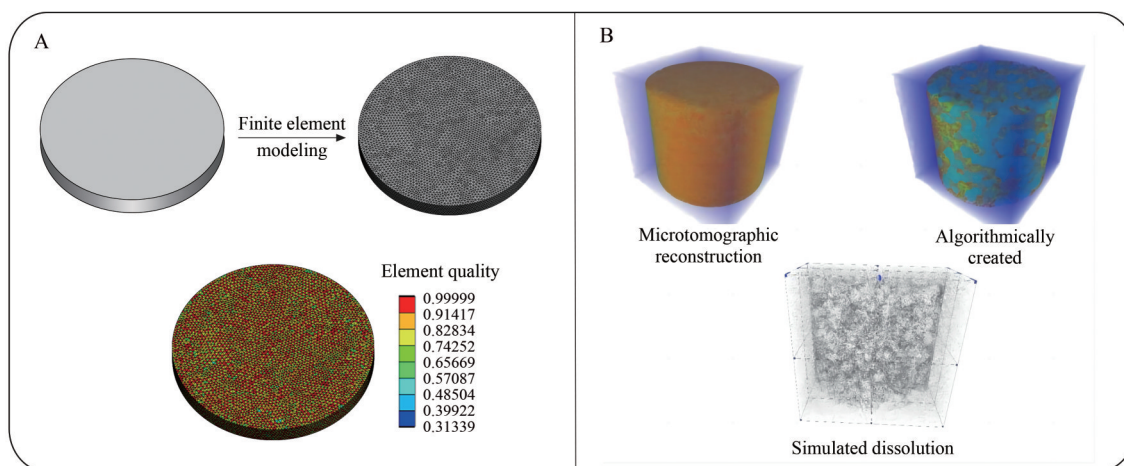


Figure 2 Schematic diagram of finite element modeling. A: Tablet shape and dimensions to a typical mesh structure in the present finite element solution; B: The results of the volume rendering from microtomographic reconstruction for formulation and algorithmically created component arrangement, the skeletonized drawing of the particle distribution (only drug component) is shown after 10 s of simulated dissolution. Figure 2B adapted from Ref. 22 with permission. Copyright © 2018 by the author (s)

是影响模型预测准确度的关键因素, 该研究首先对不同数量的网格单元进行拟合确定了最佳网格数为 5 854 (网格间相对误差小于 1%)。随后, 又对片剂的大小、形状及有效扩散系数对药物释放曲线的影响进行了拟合, 实现了不同药物参数对释放曲线的精准建模。有效扩散系数 [公式 (4)] 的引入还将片剂孔隙度、弯曲度及结构因子等因素考虑在内, 使得预测的准确度及合理性更高。但是, 由于划分的网格单元具有一定的相似性, 因此该模型尤其适合于成分均匀的圆形矩阵型释放系统。此外, 研究者也对该模型在相同体积的矩形平板和圆柱形几何结构的矩阵系统中的预测效果进行了测试。结果显示圆柱形几何结构比矩形和圆形几何结构具有更快的释放特性, 但其释放趋势相似。

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D^{eff} \nabla^2 u + \left(1 - \left\langle s_0^{1/3} + \frac{k}{3} (u - c_s t) \right\rangle^3 \right) \quad (3)$$

其中, u 是溶解药物的浓度; t 是释放时间; D^{eff} 为有效扩散系数; s_0 为未溶解药物的浓度; k 为溶解速率常数; c_s 为溶解度比。

$$D^{eff} = \left(\frac{\varepsilon}{\tau} \right) D^{liq} = f D^{liq} \quad (4)$$

其中, ε 为孔隙度; τ 为弯曲度; f 为结构因子。

2 机器学习 (machine learning, ML)

根据质量源于设计 (quality by design, QbD) 策略, 可将药品开发视为一个高维的优化问题, 仅仅凭借科学家有限的经验, 很难预测和优化公式^[23,24]。ML 是人工智能 (artificial intelligence, AI) 的一个重要研究分支, 它可以基于大数据进行高维非线性相关拟合, 研究输入变量对目标值的影响, 是一种数据驱动型的预测模型。优异的 ML 系统可以显著加快新药开发, 优化配方, 节省成本, 保持产品一致性, 保存并积累配方专家的经验数据和专业知识^[25,26]。算法是 ML 的核心, 根据不同的数据、生成过程及变量之间的复杂程度, 可将其分为线性回归和非线性回归两种, 其具体分类如图 3A 所示。

ML 在药物体外释放行为中的研究并不是刚开始, Hussain 等^[27]早在 1991 年就已经发表了一项通过训练一个神经网络模型来预测药物的溶出半衰期的研究。由于神经网络所具备的较高的数据拟合能力, 其预测结果与传统的响应面法相比表现出更高的精确度。近年来, 随着算法迭代, ML 促进了众多剂型的开发, 例如微球^[28,29]、纳米颗粒^[30-32]、薄膜^[33,34]、干粉吸入剂^[35]、骨架型缓释颗粒^[36]、口腔崩解片^[37]等。在口服缓释控释片的体外释放曲线的预测方面, ML 也表现出极大的潜力, 其预测准确度与算法种类具有直接联系。

2.1 多层感知器 (multi-layer perceptron, MLP) MLP 是一个典型的前馈神经网络模型, 其包含了输入层、多

个隐藏层及输出层, 并且在层与层之间是全连接的 (图 3B)。在众多的神经网络架构中, MLP 是药物科学中应用广泛、计算能力较强的神经网络模型之一^[38]。Khan 等^[16]通过 MLP 模型对美沙拉嗪基质片的体外释放曲线进行预测及优化, 该研究中 MLP 模型的结构类别为前馈型, 其输入、输出和隐藏层的总数分别为 5、8 和 1。其中, 输入层分别为黏合剂 PVP-K30 含量、肠溶性包衣材料尤特奇 S100 含量及 3 种不同时间点加入的磷酸二钙含量; 输出层为 8 个不同时间点的药物释放百分比。同时, 研究者利用快速传播 (QP) 训练算法对模型进行了训练, 确定能达到最优预测效果 (RMSE < 1) 的隐藏层数量为 1。最后, 通过将人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 预测的美沙拉嗪基质片的体外释放曲线与结肠靶向型延迟释放基质片的释放标准进行对比, 发现 ANN 预测的处方 F24 能使美沙拉胺的释放进一步延缓, 并在 0~12 h 持续平稳释放, 表现出最佳的释放效果。实验数据与预测结果间的高度相关性也验证了模型的成功建立和优化。Patel 等^[39]也利用 MLP 对伊拉地平孔渗透片的体外释放曲线进行了研究, 模型结构包含 3 个输入层 (渗透压促进剂比例、包衣溶液中 PEG400 含量及包衣重量), 4 个输入层 (1、12、20 和 24 h 药物累计释放量) 和 5 个隐藏层 (通过反向传播算法确定)。最终, 优化后片剂的实验观测值和 ANN 预测的释放曲线之间吻合良好, f_1 和 f_2 值分别为 11.19 和 70.07, 表明 MLP 模型可成功实现孔渗透片的处方优化及体外释放曲线的准确预测。

2.2 生成对抗神经网络 (generative adversarial network, GAN) GAN 由用于生成模拟数据的生成网络 G 和负责判断输入数据真实性的判别网络 D 两部分组成。在训练过程中, G 和 D 形成一个动态的“博弈过程”, 因此称为生成对抗网络, 其模型结构示意图如图 3C 所示。Yang 及其同事^[40]利用传统的机器学习模型对口服缓释基质片 (SRMT) 的释放曲线进行了预测, 其预测精度仅有 25%~50%, 与配方开发的预测精度相差甚远。配方预测的一个主要困难是缺乏可靠和标准的配方数据。实验周期长, 配方开发成本高, 导致该领域的数据集较小。此外, 目前的配方实验主要集中在少量的模型药物上, 导致数据空间高度不平衡, 进一步增加了其他药物配方预测的难度。Yoo 等^[41]在参考文献^[40]的基础上进行改进, 利用 GAN 预测口服缓释基质片的累计释放曲线。为了解决 GAN 的消失梯度和模态崩溃问题, 该研究使用瓦瑟斯坦距离来代替 GAN 的二进制交叉熵, 开发了一种 G 和 D 分别为具有 6 个和 4 个隐藏层的瓦瑟斯坦生成式对抗网络 (WGAN, Wasserstein generative adversarial network)。通过分别

对隐藏层进行多节点的训练及归一化处理, 生成了新的模型数据, 从而扩大数据集样本量用于预测模型的训练, 最终模型的预测表现出比先前研究更好的结果。该模型不仅可以突破数据集小、神经网络结构低效的不平衡数据集的限制, 还可以同时提高训练集和测试集的精确度。

2.3 贝叶斯神经网络 (Bayesian neural network, BNN)

在 ANN 中, 虽然神经元函数是非线性函数, 但是各个变量只能先进行线性组合, 然后对其中一个变量进行非线性变换。然而, BNN 是一种将概率建模与神经网络相结合的方法, 其示意图如图 3D 所示, 模型基础是贝叶斯方程 (公式 5)。由于概率论的加入, 神经网络不同层次之间的权重值是一个随机变量而非确定值, 这些随机变量可以灵活地组合成任意的函数。除此之外, BNN 可以对预测分布进行学习, 不仅可以给出预测值, 而且可以给出预测的不确定性^[42]。这种模型可以有效地避免数据量多、数据较为接近或者存在太多的迭代时过度学习问题的出现。Aktas 等^[43]在神经网络模型中采用了贝叶斯校正方法, 实现了对卡维地洛基质片处方中与 pH 响应无关的辅料对其体外释放曲线影响的预测。研究者首先利用 $\alpha = 1$ 的 CCD 法将 HPMC K4M 和 Eudragit L100 两个参数在 3 个水平

(-1, 0, 1) 的变化进行拟合优化, 得到二者的剂量区间作为独立/输入变量; 12 个不同采样时间点的体外溶出度作为因变量/输出变量。在模型的学习过程中, 初始的迭代次数为 200 次, 但是为了防止模型过度学习, 最终将其迭代次数修正为 65 次。利用训练好的 BNN 对新的 HPMC K4M 和 EUDRAGIT L100 自变量组合处方的体外释放曲线进行预测, 发现预测曲线和实验观测的释放曲线之间的相似因子 f_2 为 76.33, 说明两条释放曲线之间无明显差异, 并且 BNN 还可用于缓控释给药系统的预测及优化。

$$P(\omega_j|x) = p(x|\omega_j) \cdot \frac{P(\omega_j)}{p(x)} \quad (5)$$

其中, $P(\omega_j|x)$ 为后验概率, $p(x|\omega_j)$ 为似然函数, $P(\omega_j)$ 为先验概率, $p(x)$ 为证据因子。

2.4 其他 除了常用的 ANN 模型, 还有部分模型在开发中, 也可用于口服缓控释片体外释放曲线的预测。Rebouh 等^[44]在对布洛芬骨架片的释放行为进行研究时, 构建了能准确模拟药物释放与片剂配方参数关系的自适应神经模糊推理模型 (adaptive-network-based fuzzy inference system, ANFIS), 实现了 ANN 的学习机制和 FIS 的语言推理能力的结合, 成功地估计了药物

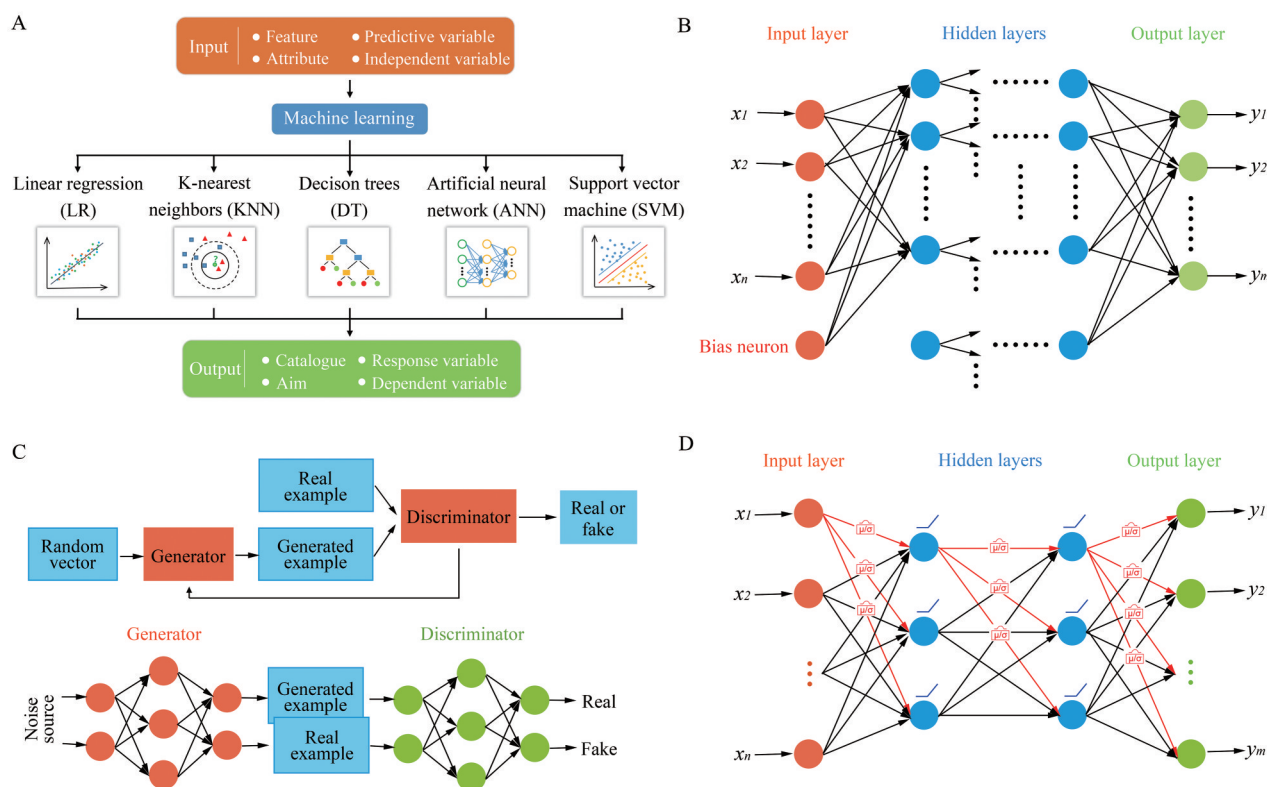


Figure 3 Machine learning (ML)-related algorithms. A: ML process and algorithm classification; B: Multi-layer perceptron; C: Generative adversarial network; D: Bayesian neural network

释放轮廓,其 r^2 值和误差分别为0.999 9和 5.7×10^{-3} 。该模型是基于对神经网络模型和药物释放机制的认识而创造性地建立的,为其他药物系统的传递提供了示范,可将其扩展到预测来自不同配方的各种活性成分的药物释放谱。虽然该研究中模型的预测精度较高,但由于根据药动学参数所输出的结果往往比较分散,并且实际的药物体外释放及体内行为存在很多的不确定性,因此将动力学参数作为药物释放行为预测的有效性尚且需要进一步证实^[45]。Elman神经网络(Elman neural network, ENN)被认为是一种特殊的动态前馈网络,具有额外的记忆神经元和局部反馈,但其最优参数往往难以确定。因此,Petrović等^[46]利用ANN对双氯芬酸/咖啡因基质片的释放曲线进行预测时,首先建立了静态的MLP神经网络模型,然后用Elman动态神经网络建模。研究者将ENN与RT、SVM等多种ML方法进行了比较,发现动态神经网络模型的加入使得数据处理更加充分,能以更简单且精确的方式预测药物的亲水性/亲脂性及其释放。

3 小结与展望

在过去的几年中,计算机建模方法在药剂学研究领域取得了相当大的进展。本文综述了数学建模及ML等技术在口服缓控释片体外释放曲线预测中的应用。它们可用于研究影响药物释放的关键参数,优化实验制备及处方工艺,以降低设计产品所需的时间和成本。计算机建模技术越来越多地用于预测口服缓控释片体外释放曲线的预测,其模型构建和预测准确性也逐渐提高。对于建模软件的使用,除了商业化软件(ANN Neural Power[®] version 3.1、STATISTICA 7等)外,也逐渐向更加灵活的开源软件(R语言、Matlab等)转变。同时,3D打印^[47-49]、过程模拟^[50-52]等技术的出现也为计算机建模提供了更多的直观数据,为模型准确性的提高奠定了基础。利用计算机建模方法实现释放结果的预测已经在药物释放研究中迈出了很大的一步,同时多元化且准确度高的ML算法的研究具有很好的前景。然而,目前药物释放研究中的计算机建模方法还远非预期,实现计算机建模方法与药剂学理论的深入融合,还需要解决数据库的建立及共享^[9,53]、建模技术的开发^[54]及人才培养^[55]等问题。

作者贡献: 陈潇和郑海花负责文献检索和论文撰写;潘新彤负责文章修改和校对;向柏负责文章的专业性审阅;潘振华和党云洁负责文章的选题和思路指导。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

[1] Cascone S. Modeling and comparison of release profiles: effect

of the dissolution method [J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 106: 352-361.

- [2] Murugesan S, Gowramma B, Lakshmanan K, et al. Oral modified drug release solid dosage form with special reference to design; an overview [J]. Curr Drug Res Rev, 2020, 12: 16-25.
- [3] Adepu S, Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions [J]. Molecules, 2021, 26: 5905.
- [4] Ogueri KS, Shamblin SL. Osmotic-controlled release oral tablets: technology and functional insights [J]. Trends Biotechnol, 2022, 40: 606-619.
- [5] Bermejo M, Sanchez-Dengra B, Gonzalez-Alvarez M, et al. Oral controlled release dosage forms: dissolution *versus* diffusion [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2020, 17: 791-803.
- [6] Wang SY, Liu RH, Fu Y, et al. Release mechanisms and applications of drug delivery systems for extended-release [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2020, 17: 1289-1304.
- [7] Njoku JO, Amaral Silva D, Mukherjee D, et al. *In silico* tools at early stage of pharmaceutical development: data needs and software capabilities [J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 20: 243.
- [8] Abramov YA, Sun GX, Zeng Q. Emerging landscape of computational modeling in pharmaceutical development [J]. J Chem Inf Model, 2022, 62: 1160-1171.
- [9] Wang W, Ye ZYF, Gao HL, et al. Computational pharmaceutics—a new paradigm of drug delivery [J]. J Control Release, 2021, 338: 119-136.
- [10] Mehta CH, Narayan R, Nayak UY. Computational modeling for formulation design [J]. Drug Discov Today, 2019, 24: 781-788.
- [11] Koshari SHS, Chang DP, Wang NB, et al. Data-driven development of predictive models for sustained drug release [J]. J Pharm Sci, 2019, 108: 3582-3591.
- [12] Abrami M, Grassi M, Masiello D, et al. Dissolution of irregularly-shaped drug particles: mathematical modelling [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2022, 177: 199-210.
- [13] So C, Chiang PC, Mao C. Modeling drug dissolution in 3-dimensional space [J]. Pharm Res, 2022, 39: 907-917.
- [14] Saeidipour F, Mansourpour Z, Mortazavian E, et al. New comprehensive mathematical model for HPMC-MCC based matrices to design oral controlled release systems [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2017, 121: 61-72.
- [15] Uebbing L, Klumpp L, Webster GK, et al. Justification of disintegration testing beyond current FDA criteria using *in vitro* and *in silico* models [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 1163-1174.
- [16] Khan AM, Hanif M, Bukhari NI, et al. Artificial neural network (ANN) approach to predict an optimized pH-dependent mesalazine matrix tablet [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 2435-2448.
- [17] Tatlisoz MM, Demirturk E, Canpolat C. Release characteristics of gliclazide in a matrix system [J]. In Silico Pharmacol, 2021, 9: 12.

- [18] Cheng LZ, Gao SQ, Ouyang DF, et al. Release mechanism between ion osmotic pressure and drug release in ionic-driven osmotic pump tablets (I) [J]. AAPS PharmSciTech, 2018, 19: 803-811.
- [19] Pawar P, Wang YF, Keyvan G, et al. Enabling real time release testing by NIR prediction of dissolution of tablets made by continuous direct compression (CDC) [J]. Int J Pharm, 2016, 512: 96-107.
- [20] Cid AG, Ramirez-Rigo MV, Palena MC, et al. Dual release model to evaluate dissolution profiles from swellable drug poly-electrolyte matrices [J]. Curr Drug Deliv, 2020, 17: 511-522.
- [21] Farooqi S, Yousuf RI, Shoaib MH, et al. Quality by design (QbD)-based numerical and graphical optimization technique for the development of osmotic pump controlled-release metoclopramide HCl tablets [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 5217-5234.
- [22] Yokoyama R, Kimura G, Schlepütz CM, et al. Modeling of disintegration and dissolution behavior of mefenamic acid formulation using numeric solution of noyes-whitney equation with cellular automata on microtomographic and algorithmically generated surfaces [J]. Pharmaceutics, 2018, 10: 259.
- [23] Food and Drug Administration. HHS. International conference on harmonisation; guidance on Q8(R1) pharmaceutical development; addition of annex; availability. Notice [J]. Fed Regist, 2009, 74: 27325-27326.
- [24] Priya S, Tripathi G, Singh DB, et al. Machine learning approaches and their applications in drug discovery and design [J]. Chem Biol Drug Des, 2022, 100: 136-153.
- [25] Bannigan P, Aldeghi M, Bao ZQ, et al. Machine learning directed drug formulation development [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 175: 113806.
- [26] Greener JG, Kandathil SM, Moffat L, et al. A guide to machine learning for biologists [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23: 40-55.
- [27] Hussain AS, Yu XQ, Johnson RD. Application of neural computing in pharmaceutical product development [J]. Pharm Res, 1991, 8: 1248-1252.
- [28] Deng JY, Ye ZYF, Zheng WW, et al. Machine learning in accelerating microsphere formulation development [J]. Drug Deliv Transl Res, 2023, 13: 966-982.
- [29] Gao GF, Ashtikar M, Kojima R, et al. Predicting drug release and degradation kinetics of long-acting microsphere formulations of tacrolimus for subcutaneous injection [J]. J Control Release, 2021, 329: 372-384.
- [30] Stiepel RT, Pena ES, Ehrenzeller SA, et al. A predictive mechanistic model of drug release from surface eroding polymeric nanoparticles [J]. J Control Release, 2022, 351: 883-895.
- [31] Wang W, Feng S, Ye ZYF, et al. Prediction of lipid nanoparticles for mRNA vaccines by the machine learning algorithm [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12: 2950-2962.
- [32] He Y, Ye ZYF, Liu XY, et al. Can machine learning predict drug nanocrystals? [J]. J Control Release, 2020, 322: 274-285.
- [33] Salma H, Melha YM, Sonia L, et al. Efficient prediction of *in vitro* piroxicam release and diffusion from topical films based on biopolymers using deep learning models and generative adversarial networks [J]. J Pharm Sci, 2021, 110: 2531-2543.
- [34] Abbasnezhad N, Kebdani M, Shirinbayan M, et al. Development of a model based on physical mechanisms for the explanation of drug release: application to diclofenac release from polyurethane films [J]. Polymers (Basel), 2021, 13: 1230.
- [35] Jiang JH, Peng H, Yang ZP, et al. The applications of machine learning (ML) in designing dry powder for inhalation by using thin-film-freezing technology [J]. Int J Pharm, 2022, 626: 122179.
- [36] Manda A, Walker RB, Khamanga SMM. An artificial neural network approach to predict the effects of formulation and process variables on prednisone release from a multipartite system [J]. Pharmaceutics, 2019, 11: 109.
- [37] Han R, Yang YL, Li XS, et al. Predicting oral disintegrating tablet formulations by neural network techniques [J]. Asian J Pharm Sci, 2018, 13: 336-342.
- [38] Wang S, Di JW, Wang D, et al. State-of-the-art review of artificial neural networks to predict, characterize and optimize pharmaceutical formulation [J]. Pharmaceutics, 2022, 14: 183.
- [39] Patel A, Mehta T, Patel M, et al. Design porosity osmotic tablet for delivering low and pH-dependent soluble drug using an artificial neural network [J]. Curr Drug Deliv, 2012, 9: 459-467.
- [40] Yang YL, Ye ZYF, Su Y, et al. Deep learning for *in vitro* prediction of pharmaceutical formulations [J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9: 177-185.
- [41] Yoo S, Kim J, Choi GJ. Drug properties prediction based on deep learning [J]. Pharmaceutics, 2022, 14: 467.
- [42] Cai Q, Mockus L, LeBlond D, et al. Bayesian statistical approaches to drug product variability assessment and release [J]. Int J Pharm, 2022, 624: 122037.
- [43] Aktas E, Eroglu H, Kockan U, et al. Systematic development of pH-independent controlled release tablets of carvedilol using central composite design and artificial neural networks [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2013, 39: 1207-1216.
- [44] Rebouh S, Lefnaoui S, Bouhedda M, et al. Neuro-fuzzy modeling of ibuprofen-sustained release from tablets based on different cellulose derivatives [J]. Drug Deliv Transl Res, 2019, 9: 162-177.
- [45] Benkő E, Ilić IG, Kristó K, et al. Predicting drug release rate of implantable matrices and better understanding of the underlying mechanisms through experimental design and artificial neural network-based modelling [J]. Pharmaceutics, 2022, 14: 228.
- [46] Petrović J, Ibrić S, Betz G, et al. Optimization of matrix tablets controlled drug release using elman dynamic neural networks and decision trees [J]. Int J Pharm, 2012, 428: 57-67.

- [47] Mazur H, Erbrich L, Quodbach J. Investigations into the use of machine learning to predict drug dosage form design to obtain desired release profiles for 3D printed oral medicines [J]. *Pharm Dev Technol*, 2023, 28: 219-231.
- [48] Obeid S, Madžarević M, Krkobabić M, et al. Predicting drug release from diazepam FDM printed tablets using deep learning approach: influence of process parameters and tablet surface/volume ratio [J]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120507.
- [49] Tidau M, Finke JH. Modified release kinetics in dual filament 3D printed individualized oral dosage forms [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 175: 106221.
- [50] Casian T, Nagy B, Kovács B, et al. Challenges and opportunities of implementing data fusion in process analytical technology-a review [J]. *Molecules*, 2022, 27: 4846.
- [51] Xi WJ, Yilmaz H, Gao ZM, et al. A top-down spectroscopic approach for correlating coating thickness distributions with the dissolution profiles of enterically coated pellets [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 224: 115176.
- [52] Borjigin T, Zhan X, Li JW, et al. Predicting mini-tablet dissolution performance utilizing X-ray computed tomography [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 181: 106346.
- [53] Gupta R, Srivastava D, Sahu M, et al. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery [J]. *Mol Divers*, 2021, 25: 1315-1360.
- [54] Jiang JH, Ma XY, Ouyang DF, et al. Emerging artificial intelligence (AI) technologies used in the development of solid dosage forms [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 2257.
- [55] Steinwandter V, Borchert D, Herwig C. Data science tools and applications on the way to Pharma 4.0 [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24: 1795-1805.